Entretien avec Andrea Fagiolini, professeur associé de psychiatrie à la faculté de médecine de l'université de Sienne, en Italie

L'Aripiprazole peut améliorer la qualité de vie à long terme

«Un traitement efficace et sûr pour les patients atteints de troubles bipolaires de type I et de schizophrénie»

Florence, avril 2009. **L'efficacité et l'innocuité du traitement des troubles bipolaires de type I et de la schizophrénie jouent un rôle de plus en plus important dans l'observance du traitement par le patient à long terme. «Et c'est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit d'administrer un traitement à vie», explique le Pr Andrea Fagiolini, de Sienne (Italie), lors d'un entretien à l'occasion du congrès annuel de l'Association mondiale de psychiatrie (*World Psychiatric Association,* WPA) à Florence. «Comparé à d'autres médicaments, l'Aripiprazole présente des avantages dans le traitement à long terme car il comporte un faible risque de sédation, de prise de poids ou d'augmentation des taux de prolactine et de triglycérides», ajoute-t-il. Dans le cadre d'études cliniques, l'Aripiprazole a révélé une efficacité et une innocuité à court et à long terme dans le traitement de la manie associée aux troubles bipolaires de type I et à la schizophrénie.**[1–4]



Professeur en médecine Andrea Fagiolini
Professeur associé de psychiatrie à la faculté de médecine de l'université de Sienne, en Italie

Le Pr Fagiolini a suivi sa formation médicale en Italie à la faculté de médecine de l'université de Pise et a effectué son internat en psychiatrie à la faculté de médecine de l'université de Modène (Italie). Depuis 1998, il a intégré la faculté de médecine de l'université de Pittsburgh (Etats-Unis), dans le département de psychiatrie, en tant que professeur assistant, professeur associé, directeur médical du Centre des troubles bipolaires et du Programme de prévention de la dépression et de la dépression maniaque. Plus récemment, il a intégré la faculté de médecine de l'université de Sienne en Italie.

Principaux axes de recherches
Le Pr Fagiolini s'intéresse au traitement pharmacologique des troubles bipolaires et du syndrome dépressif majeur. Ses recherches portent en particulier sur le traitement pharmacologique des troubles de l'humeur, de la suicidabilité, de l'altération fonctionnelle et la qualité de vie chez les patients atteints de troubles bipolaires et sur la relation entre les troubles bipolaires et des affections médicales telles que l'obésité et autres troubles métaboliques.

Le Pr Fagiolini a publié de nombreux articles dans des revues internationales contrôlées par des pairs, ainsi que des chapitres de livres.

Pr Fagiolini, quels sont les défis du traitement des troubles bipolaires de type I et quel rôle joue l'Aripiprazole?
Le défi principal du traitement des troubles bipolaires de type I est la difficulté à trouver un médicament pour tous les patients. Le traitement requiert beaucoup d'attention et d'ajustements, y compris des changements d'un médicament à l'autre. Les stabilisateurs d'humeur et antipsychotiques classiques utilisés de nos jours sont relativement efficaces chez de nombreux patients, mais ils sont souvent mal tolérés. Bon nombre d'entre eux comportent un risqué élevé d'effets secondaires métaboliques, tels que la prise de poids, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperprolactinémie. L'Aripiprazole présente un bon profil d'innocuité. Par exemple, il comporte un faible risque d'augmentation du taux de prolactine, de prise de poids ou de sédation. C'est pourquoi il est particulièrement bien toléré, ce qui est important dans l'optique d'un traitement à long terme. La Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry,* WFSBP) a récemment présenté un aperçu systématique de toutes les preuves scientifiques concernant le traitement de la manie aiguë chez l'adulte. Au vu des résultats complets d'études contrôlées (catégorie de preuve A) et du bon rapport risque/bénéfice, l'Aripiprazole a été classé au niveau de recommandation (NR) 1.

Quelle approche thérapeutique appliquez-vous dans le traitement de première intention par l'Aripiprazole des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I?
Chez un patient présentant une agitation modérée, je commence généralement par 15 mg/jour d'Aripiprazole par voie orale (tableau 1). Cependant, en cas de manie aiguë, je l'associe le plus souvent à du lorazépam, à un antihistaminique ou à un stabilisateur d'humeur classique (tel que du lithium ou du valproate). Lorsque le patient ne répond pas au traitement, j'augmente en principe la dose d'Aripiprazole à 30 mg/jour. Durant les épisodes maniaques, le niveau de dopamine dans le cerveau peut être extrêmement élevé et l'augmentation des doses de médicament est souvent nécessaire, mais la tolérance du patient est aussi généralement plus élevée. C'est pourquoi, si le patient est très maniaque, on peut augmenter rapidement la dose d'Aripiprazole à 30 mg/jour sans rencontrer de problèmes de tolérance dans la majorité des cas. En cas d'agitation particulièrement aiguë, j'utilise de l'Aripiprazole par voie intramusculaire. D'après mon expérience, l'Aripiprazole par voie intramusculaire est extrêmement efficace, il traite rapidement l'agitation et est bien toléré. Je ne limite donc pas ce mode d'administration d'Aripiprazole uniquement aux patients qui refusent le traitement par voie orale. Des études ont montré que l'Aripiprazole est aussi efficace que l'halopéridol[5], ce qui va parfaitement dans le sens de notre expérience clinique. La dose d'Aripiprazole intramusculaire classique est de 9,75 mg, avec jusqu'à 3 administrations par jour, toutes les deux heures si nécessaire. Chez les patients les plus atteints, j'associe généralement l'Aripiprazole par voie intramusculaire à du lorazépam.

Comment décririez-vous le profil de patient «idéal» pour l'Aripiprazole?
Chez les patients qui ont besoin d'être «opérationnels» dans leur vie quotidienne et qui ont de bonnes interactions sociales, je prescris de l'Aripiprazole parce que le patient aura très peu de chance de se sentir «drogué». D'après moi, l'Aripiprazole est encore plus indiqué chez les patients présentant un risque d'effets secondaires métaboliques associés à d'autres médicaments, ce qui est malheureusement le cas de la majorité des patients atteints de troubles bipolaires de type I. En général, les patients qui n'ont pas suivi de traitement préalable par d'autres neuroleptiques répondent très bien à l'Aripiprazole car ils ne manifestent pas de symptômes de sevrage. Chez les patients qui ont suivi un autre traitement au préalable, il faut prendre en compte le risque de symptômes de sevrage.

Dans quelle situation envisagez-vous un changement de traitement?
Je préfère opter pour cette solution chez les patients non-répondeurs à l'ancien traitement ou chez les patients répondeurs mais présentant des effets secondaires. Les effets secondaires qui nécessitent le plus souvent un changement sont les effets sur le métabolisme. D'après mon expérience, la prise de poids, par exemple, est irréversible dans la plupart des cas et un passage anticipé à l'Aripiprazole peut prévenir une prise de poids supplémentaire. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie peuvent également justifier un changement de traitement. Il ne faut pas négliger l'hypertriglycéridémie car elle est souvent le signe avant-coureur d'une insulinorésistance. En outre, en cas d'altération fonctionnelle chez le patient provoquée par des effets sédatifs, j'envisage également le passage à l'Aripiprazole.

1004830

Quelle stratégie posologique appliqueriez-vous en vue d'un changement de traitement ?

Chez un patient ne présentant pas de symptômes graves de troubles bipolaire de type I, je conseille fortement de procéder à un changement extrêmement progressif. Ainsi, au début, afin de minimiser le risque d'effets secondaires, je ne modifie pas la dose du médicament précédent et j'ajoute de l'Aripiprazole en faible quantité (graphique 1). Après deux semaines, on peut augmenter progressivement la dose d'Aripiprazole jusqu'à la dose-cible, puis diminuer la dose de l'ancien médicament. Cette procédure progressive est extrêmement importante car, si un patient ne présente aucun symptôme, cela signifie que le traitement antérieur contrôle probablement parfaitement le système dopaminergique. Si vous réduisez trop rapidement la dose appliquée dans ce traitement, le système dopaminergique risque de réagir par une hypersensibilité au moment de l'ajout d'Aripiprazole, entraînant ainsi une hyperactivité intrinsèque de l'Aripiprazole. L'Aripiprazole n'assurerait plus ses fonctions d'agoniste partiel et d'antagoniste fonctionnel mais risque d'affecter les récepteurs dopaminergiques en agissant comme un agoniste fonctionnel, ce qui provoquerait chez le patient des symptômes d'hyperactivité et d'agitation aiguë, voire des symptômes psychotiques. On peut facilement éviter ce genre de scénario en changeant le traitement de façon appropriée.

Pourriez-vous, s'il vous plaît, développer davantage les avantages et les inconvénients du caractère moins sédatif de l'Aripiprazole ?

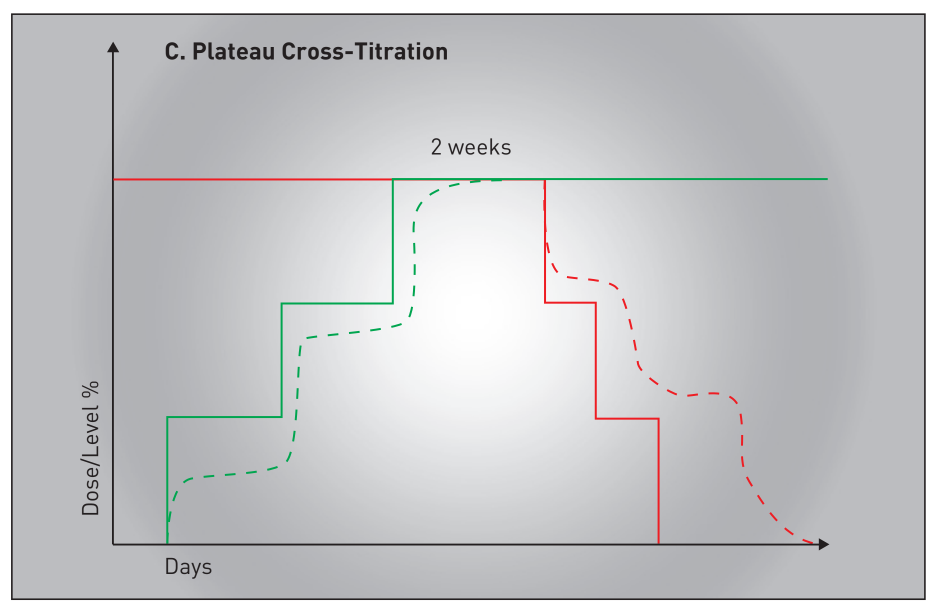
L'un des arguments en faveur de l'Aripiprazole est le faible risque pour le patient de se sentir «drogué». En cas de symptômes aigus, les patients peuvent tolérer ce genre de sensations mais ils ne les tolèrent pas une fois les symptômes disparus. D'après mon expérience, la sédation est l'une des principales causes d'interruption brutale du traitement. C'est pourquoi le faible risque de sédation constitue à mes yeux un avantage plutôt qu'un inconvénient. Toutefois, l'agitation est parfois si intense que la sédation devient indispensable. Dans ce cas-là, l'Aripiprazole peut être associé à une benzodiazépine, un antihistaminique ou un stabilisateur d'humeur classique. L'avantage de ce type de traitement est que l'on peut supprimer le composant sédatif dès lors que la sédation n'est plus nécessaire.

La nausée et l'acathésie s'avèrent être les effets secondaires les plus fréquents et les plus significatifs sous traitement par l'Aripiprazole. Comment les traiter efficacement ?

En général, la nausée est passagère et elle répond bien à une réduction posologique de l'Aripiprazole ou à une interruption du traitement pendant une journée (graphique 2). Il faut ensuite ré-administrer la dose très progressivement jusqu'à atteindre la dose-cible.
L'acathésie, qui d'après mon expérience est un problème plus grave, peut aussi se traiter par une réduction posologique. Si ce n'est pas possible, une association de benzodiazépines, d'agents anticholinergiques ou de bêtabloquants est très efficace, à condition que le patient ne présente aucune contre-indication à l'un de ces médicaments. En revanche, d'après mon expérience, quand l'acathésie ressemble beaucoup à de l'agitation, une augmentation posologique peut entraîner une amélioration (Cassano et al, Clin Drug Invest. 2007).

Quelle approche thérapeutique préférez-vous dans le traitement de première intention de la schizophrénie ?

Pour traiter la schizophrénie, je préfère les antipsychotiques atypiques aux antipsychotiques typiques car ils sont généralement mieux tolérés. Je prescris souvent de l'Aripiprazole en première intention, principalement parce qu'il comporte un faible risque d'effets secondaires métaboliques. L'Aripiprazole est extrêmement efficace dans le traitement de la schizophrénie et, d'après mon expérience, il constitue un excellent traitement qui, non seulement rétablit la santé mentale, mais améliore également la capacité des patients à mener une vie normale, à prendre soin d'eux-mêmes et à participer à des activités de tous les jours. Le passage d'un autre médicament à l'Aripiprazole peut également être indiqué pour les mêmes raisons susmentionnées chez des patients atteints de troubles bipolaires de type I, en cas par exemple de non-réponse, d'effets secondaires métaboliques ou de sédation.
Même chez un patient souffrant de psychose aiguë, l'Aripiprazole réduit nettement les symptômes. Je préfère l'Aripiprazole par voie intramusculaire à une dose initiale de 9,75 mg. Si les patients ne répondent pas après deux heures, on peut appliquer jusqu'à trois injections. L'Aripiprazole agit efficacement sur l'agitation mais, chez certains patients extrêmement agités entre chaque injection, l'administration de benzodiazépines peut s'avérer nécessaire. Si les symptômes ne sont pas aigus, je prescris généralement de l'Aripiprazole par voie orale à une dose initiale de 15 mg/jour. Toutefois, la clé du succès d'un traitement sous Aripiprazole repose selon moi sur l'adaptation posologique en fonction de la réponse



Graphique 1. Stratégie de changement au moyen d'un switch croisé progressif : éviter un switch brutal et non croisé. (Adaptation de Correll CU et al.)[6]

Effet indésirable	Approche corrective ou co-médications recommandées (en l'absence de contre-indications médicales)
Acathésie	– Benzodiazépines (par ex. lorazépam 1–6 mg/jour)[APA 2004] – Bêtabloquants (par ex. propranolol jusqu'à 30 mg trois fois par jour)[APA 2004] – Anticholinergiques (par ex. benztropine jusqu'à 6 mg/jour)[APA 2004]
Hypotension orthostatique	– Réduction posologique pour supprimer l'effet secondaire[APA 2004] – Changement de traitement si nécessaire[APA 2004]
Nausées/vomissements	– Réduction posologique pour supprimer l'effet secondaire, puis retour à la dose-cible (2–3 jours)[APA 2004/APA 2002] – Envisager une co-médication si nécessaire (antihistaminiques, antiémétique)[APA 2004]
Insomnie	– Benzodiazépines (par ex. lorazépam ou équivalent jusqu'à 2 mg/jour)[APA 2004] – Autres hypnotiques[APA 2004]
Somnolence	– Réduction posologique ou changement de traitement si nécessaire – Demander au patient de prendre le médicament au moment de se coucher[Prof. Fagiolini, recommandation personnelle]

Graphique 2. Recommandations pour le contrôle des effets indésirables sous Aripiprazole (APA 2004 = APA Practice Guidelines for Schizophrenia 2004; APA 2002 = APA Practice Guidelines for Bipolar Disorders 2002)[7]

et de la tolérance après un jour ou deux. La dose nécessaire à un bon rapport bénéfices/effets secondaires varie d'un patient à l'autre selon le type de personne.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents et les plus significatifs sous Aripiprazole chez les patients schizophrènes?

Dans certains cas, nous observons de l'acathésie chez des patients sous Aripiprazole. D'après mon expérience, une réduction posologique permet de remédier à ce problème. L'insomnie est un effet secondaire peu probable de l'Aripiprazole. Il s'agit plutôt d'un symptôme de la maladie ou d'un symptôme de sevrage induit par le traitement préalable, qui peut se traiter efficacement par la co-administration d'un médicament tel que des benzodiazépines.

Quels sont les avantages du profil de risque positif de l'Aripiprazole?

Je pense que l'un des principaux avantages est le faible risque de sédation. Le deuxième avantage est le faible risque d'effets secondaires métaboliques, tels que la prise de poids, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. Avec d'autres médicaments, les effets secondaires tels que la prise de poids, la dyslipidémie et le diabète sont extrêmement fréquents. La prise de poids a longtemps été négligée étant donné qu'elle ne présente pas de caractère urgent comparé au coma diabétique. Pourtant, l'obésité est associée à de graves complications telles que des maladies cardiovasculaires. En outre, les patients souffrant d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie pendant 5 ou 10 ans sont plus sujets à des attaques ischémiques transitoires, à des accidents vasculaires cérébraux et à des évènements vasculaires cérébraux indésirables. C'est pourquoi, d'un point de vue métabolique, l'Aripiprazole est sans aucun doute plus sûr que la majorité des autres antipsychotiques. D'après mon expérience enfin, le troisième avantage est l'amélioration de la qualité de vie.

Tableau I. Résumé sur la prescription d'Aripiprazole (Abilify®) dans le traitement de la schizophrénie et de la manie associée aux troubles bipolaires de type I[8,9]a
Présentation de l'indication[a] Abilify est indiqué pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le cadre de troubles bipolaires de type I et pour la prévention de la récidive d'épisodes maniaques chez les patients dont les épisodes maniaques répondent au traitement par l'Aripiprazole.
Mécanisme d'action proposé Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D_2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}; antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}; affinité modérée pour les récepteurs α_1-*adrénergique et histaminiques* H_1 et affinité insignifiante pour les récepteurs muscariniques M_1 (ce qui implique un risque relativement faible d'hypotension orthostatique, de sédation, de stimulation de l'appétit et d'effets indésirables anticholinergiques)
Posologie et mode d'emploi | **Schizophrénie** Dose initiale: 10–15 mg une fois par jour indépendamment des repas. Dose d'entretien recommandée: 15 mg une fois par jour (max. 30 mg/jour). Aripiprazole par voie intramusculaire pour un contrôle rapide de l'agitation et du trouble du comportement lorsque le traitement par voie orale n'est pas approprié: dose habituelle de 9,75 mg/injection. Si nécessaire, une deuxième injection peut être réalisée au minimum 2 heures après la première (maximum 3 injections/24 heures). **Traitement des épisodes maniaques aigus** Dose initiale: 15 mg une fois par jour indépendamment des repas en monothérapie ou en traitement combiné. Certains patients peuvent avoir besoin d'une plus grande dose (30 mg/jour). Aripiprazole par voie intramusculaire pour un contrôle rapide de l'agitation et du trouble du comportement lorsque le traitement par voie orale n'est pas approprié: dose habituelle de 9,75 mg/injection. Si nécessaire, une deuxième injection peut être réalisée au minimum 2 heures après la première (maximum 3 injections/24 heures). **Pour prévenir la récidive d'épisodes maniaques chez les patients dont les épisodes maniaques répondent au traitement par l'Aripiprazole** Poursuivre le traitement avec la même posologie. Il faut envisager des adaptations de la dose quotidienne, dont la réduction posologique, en fonction de l'état clinique.
Disponibilité en Suisse[a] Comprimés à 5, 10, 15 et 30 mg; comprimés orodispersibles à 10 et 15 mg; ampoule pour injection (intramusculaire) à 9,75 mg/1,3 ml
Potentielles interactions médicamenteuses | **Co-administration d'inducteurs du CYP3A4 (par ex. carbamazépine)** Réduit l'exposition systémique à l'Aripiprazole; augmentation posologique d'Aripiprazole à envisager si nécessaire. **Co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. kétoconazole) et du CYP2D6 (par ex. quinidine, fluoxétine et paroxétine)** Augmente l'exposition systémique à l'Aripiprazole; réduction posologique d'Aripiprazole à envisager si nécessaire.
Adaptations posologiques dans certaines populations Pas d'adaptation posologique en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du statut de fumeur ou des fonctions hépatique ou rénale du patient.
a Pour obtenir de plus amples informations sur les indications homologuées et les différentes formules disponibles, veuillez consulter les informations détaillées de prescription sur www.documed.ch. **b** Chez des personnes volontaires en bonne santé recevant de l'Aripiprazole par voie orale de 10 à 30 mg par jour sur 14 jours. **c** L'exposition à l'Aripiprazole et à ses métabolites actifs est plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (≈ 8% des Caucasiens) que chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.

Références

1 Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol 2006;20:536–46
2 Keck PE Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry 2007;68:1480–91
3 Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of Aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63 (9): 763–71
4 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of Aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuro-psychopharmacol 2003; 6 (4): 325–37
5 Dillenschneider A, Sanchez R, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in acute bipolar I mania: a randomized, placebo- and haloperidol-controlled study (CN138–162) [abstract no. P24]. 2nd Meeting of the West European Societies of Biological Psychiatry; 2007 Dec 13–15; Strasbourg
6 Correll CU et al. Real-life Switching Strategies with Second-Generation Antipsychotics. J Clin Psychiatry 2006; 67:160–161
7 Fagiolini A. The need for effective treatment from the outset. Presented at the satellite symposium «Starting out right in schizophrenia and bipolar disorder» during the WPA International Congress 2009, Florence, Italy
8 Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Aripiprazole in acute mania associated with bipolar I disorder. CNS Drugs 18 (6): 367–76
9 Abilify®: summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.documed.ch